

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N°

51

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles PHÉLINE

Né le 6 Juin 1919, à Blida (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 20 janvier 1949

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN
par les hormones mâles
et la castration ovarienne**

Président : M. LIAN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : PHÉLINE.

Prénom : Charles.

Date de soutenance : 20 janvier 1949.

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

PHÉLINE (Charles). — Contribution à l'étude du traitement du cancer du sein par les hormones mâles et la castration ovarienne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 56 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

PHÉLINE (Charles). — Contribution à l'étude du traitement du cancer du sein par les hormones mâles et la castration ovarienne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 56 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

PHÉLINE (Charles). — Contribution à l'étude du traitement du cancer du sein par les hormones mâles et la castration ovarienne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 56 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

PHÉLINE (Charles). — Contribution à l'étude du traitement du cancer du sein par les hormones mâles et la castration ovarienne. — Paris, Imp. R. Foulon, 1949, in-8°, 56 p.

(Thèse Médec. (Etat), Paris 1949, N°).

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1949

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Charles PHÉLINE

Né le 6 Juin 1919, à Blida (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 20 janvier 1949

**CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN
par les hormones mâles
et la castration ovarienne**

Président : M. LIAN, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1949



DOYENS HONORAIRES :

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Aubertin, Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Heitz-Boyer, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sézary, Tanon.

DOYEN. Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	OLIVIER (E.)
Anatomie pathologique.	LEROUX (R.)
Assistance Médico-Sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie médicale.	VERNE (J.)
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
	BROCQ (P.)
	CADENAT (F.-M.)
	MONDOR (H.)
	QUENU (J.)
	N...
Cliniques chirurgicales	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie ..	MOCQUOT (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique	GOUGEROT (H.)
Clinique gynécologique	DEBRE (R.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies des enfants	DELAY (J.)
Clinique des maladies infectieuses	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale .	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies du sang	BENARD (H.)
Clinique des maladies du système nerveux	LAROCHE (G.)
	HARVIER (P.)
	LIAN (C.)
Cliniques médicales	PASTEUR VALLÉRY-PANOT (L.)
Clinique médicale propédeutique	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de Neuro-chirurgie	LANTUEJOUL (P.)
	LEVY-SOLAL (E.)
Cliniques obstétricales	PORTES (L.)
	VELTER (E.)
	LEMAITRE (F.)
Clinique ophtalmologique	RICHET (C.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HEUYER (C.)
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	LELONG (M.)
Clinique psychiatrique infantile	DECHAUME (M.)
Clinique de puériculture	SENEQUE (J.)
Clinique stomatologique	CHABROL (E.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	BERNARD (E.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique de la Tuberculose	GIROUD (A.)
Clinique urologique	BARIETY (M.)
Embryologie	CHAMPY (C.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Histologie	CATHALA (J.)
Hydrologie thérapeutique et climatologie	JOANNON (G.)
Hygiène et clinique de la première enfance	DESOILLE (H.)
Hygiène et médecine préventive	PIEDELIEVRE (R.)
Médecine du Travail	
Médecine légale	

	MM.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE (A.)
Pathologie médicale.	MOREAU (R.)
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES (L.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physiologie.	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Rhumatologie.	COSTE (F.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. BULLIARD (*Histologie*), CORDIER (*Anatomie*), DOGNON (*Physique médicale*), HALPHEN (O. R. L.), JAYLE M. (*Chimie médicale*),
Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
Anatomie. { N... DELMAS. N. ff DEBEYRE.	Pathologie { PADOVANI. PATEL. chirurgicale. { ROUX. RUDLER. SICARD. N...
Anatomie { DELARUE pathologique. { Mlle GAUTHIER- VILLARS.	Pathologie { expérimentale. MERKLEN.
Bactériologie. { BONNET. FASQUELLE.	{ BROUET. CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilbert). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENEGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIE.
Biochimie méd. { ETTORI. SCHAPIRA.	Pathologie { médicale. ...
Dermato- syphillographie. DEGOS.	Pédiatrie. { LAPLANE. MARIE (Julien).
Histologie. { COUJARD. DESCLAUX.	Pharmacologie. CHEYMOL.
Hydrologie DEBRAY.	Physiologie. { BARGETON. PARROT.
Hygiène. { BOYER. DEPARIS.	Physique médicale. DJOURNO.
Médecine légale DEROBERT.	Psychiatrie. ... BARUK.
Neuro-chirurgie PUECH.	Thérapeutique Agr. ch. d'ens. BROUET.
Neurologie ... DE SEZE.	Urologie. COUVELAIRE R.
{ DIGONNET. MAYER. Obstétrique ... { SUREAU. VARANGOT.	
Ophtalmologie. OFFRET.	
Oto-rhino- laryngologie. AUBIN.	
Parasitologie .. BRUMPT L.-G.	
Pathologie { FEVRE. chirurgicale. { HUGUIER. LEGER.	

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
GATELLIER (*Clinique chirurgicale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*),
LE LORIER (*Obstétrique*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
Clinique chirurgicale	{	AMELINE.	{
		FUNCK-	
		BRENTANO.	
		MENEGAUX.	{
Clinique médicale	{	BOULIN.	
		HAGUENAU.	{
		MOUQUIN.	
			{
		Clinique obstétricale	
		ECALLE.	{
		LACOMME.	
		Clinique ophtalmologique	{
		RENARD.	

MM.

Secrétaire de la Faculté J. MOREL.

Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef .. Dr A HAHN.

Bibliothécaires Milles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE ET A MON PERE

En témoignage de notre reconnaissance infinie.

A MON EPOUSE ET A MES ENFANTS

A MA SŒUR

In memoriam.

A TOUS MES FRERES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LIAN

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital de la Pitié
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous fit le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*Témoignage de notre respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT DREYFUS

*Qui nous inspira le sujet de
cette thèse et voulut bien nous
diriger dans son élaboration.*

*Je le prie de bien vouloir trou-
ver ici le témoignage de ma très
vive gratitude.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MAMOU

A MONSIEUR LE DOCTEUR FISHGOLD

A MONSIEUR LE DOCTEUR WELTI

A TOUS MES MAITRES
DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MON AMI, JACQUES MORILLOT

HISTORIQUE

Depuis longtemps, on s'était aperçu, d'une façon assez confuse mais cependant indéniable, du rôle que pouvait avoir la sécrétion ovarienne dans l'éclosion et l'évolution du cancer mammaire, et l'idée de traiter cette localisation du cancer par l'hormone mâle se dégagait tout naturellement des nombreuses investigations tendant soit à supprimer cette sécrétion par castration, soit au contraire à l'exagérer par des injections d'hormone femelle.

En 1889, SHINZINGER avait déjà proposé l'ovariectomie comme traitement du cancer du sein et, en 1896, BEASTON, le premier, appliqua cette idée dans trois cas inopérables, dont deux lui parurent nettement ralentis dans leur évolution. Quelques années plus tard, en 1900, BOYD avait castré 54 malades atteintes de volumineux cancers inopérables et avait noté dans 35 % des cas une nette amélioration de l'état local. THOMSON, en 1902, dans 77 cas, obtenait les mêmes résultats. LETT, en 1905, sur 99 cas, estimait que la tumeur avait été influencée dans 41 % des cas, mais que les résultats n'avaient été vraiment nets que dans 23 % des cas.

Ces premières publications sont toutes anglaises. L'idée mit en effet beaucoup plus de temps à s'implanter en France.

GUINARD avait bien apporté, à une séance de la Société de Chirurgie en 1904, une observation de cancer du sein avec métastases cutanées, traitée par hys-

térectomie, parce que sa malade avait un fibrome et qui fut suivie en deux mois d'une extraordinaire régression de la tumeur et de la disparition des nodules cutanés. POIRIER et PAYROT, au cours de la discussion qui suivit cette communication, avaient bien cité des observations analogues, mais ils ne furent pas suivis et on ne parla plus de cette question.

Elle reprit cependant un regain d'actualité en 1922, quand de COURMELLES proposa d'utiliser la radiothérapie pour obtenir une ménopause artificielle chez une femme présentant un cancer du sein inopérable. Cette idée parut très séduisante, mais encore une fois, c'est surtout à l'étranger qu'elle fut exploitée. Des statistiques importantes furent publiées en Allemagne et dans les pays anglo-saxons; DRESSER, en 1936, sur 163 cas, avait obtenu par la radiothérapie ovarienne une régression notable des métastases dans 30 % des cas, une amélioration des signes cliniques sans modification des métastases dans 43 % des cas, et un échec dans 27 % des cas.

Mais tous ces travaux ne concernaient que des cancers inopérables du sein. La castration n'était en effet pratiquée que dans les cas où il n'était pas possible d'agir sur la tumeur elle-même.

Ces faits cliniques permirent de soupçonner une relation entre le fonctionnement ovarien et la production du cancer mammaire, et fournirent les bases cliniques du traitement du cancer du sein par la testostérone et la castration ovarienne. L'expérimentation ne vint qu'après.

BASES EXPÉRIMENTALES DU TRAITEMENT

A. — INFLUENCE DE L'HORMONE FEMELLE SUR LE CANCER MAMMAIRE

— *Expériences sur les souris et les cobayes.*

En pratiquant journellement à des souris âgées d'au moins deux mois, pendant une période variant de huit jours à neuf mois, des injections de folliculine à la dose moyenne de 6 unités-rat, M. GOORMAGHTICH provoqua au niveau de la glande mammaire des formations adénomateuses nettement délimitées, et avec une régularité remarquable lorsque l'expérience se prolongeait au minimum pendant trente jours. Chez des animaux traités pendant huit mois, la glande en était littéralement farcie, et chez une souris un épithélioma mammaire se développa au cours de la série d'injections.

LACASSAGNE eut le mérite d'apporter une preuve décisive des relations existant entre le fonctionnement ovarien et la production du cancer mammaire. Par injections de folliculine longtemps poursuivies, il obtint des cancers mammaires chez des souris, en particulier chez les mâles qui, spontanément, n'en présentent jamais. Il soumit ceux-ci à l'action de l'œstrone dans les jours qui suivent la naissance et il a observé qu'il se produisait un développement très net des glandes mammaires.

Dans un lot de souris appartenant à une souche dont 72 % des femelles présentaient des cancers spontanés et où les mâles n'en présentaient jamais, l'auteur provoqua un cancer mammaire à partir du quatrième mois. Chez tous les mâles, en les traitant précocement par l'œstrone.

Cette expérience démontre que si l'on produit un développement artificiel de la mamelle chez le mâle, la fréquence du cancer devient aussi grande que chez les femelles, dans une lignée à forte incidence cancéreuse. LACASSAGNE a traité ensuite des mâles de la souche R, de l'institut du radium, où seules les femelles développent à environ un an des adéno-carcinomes mammaires dans la proportion de 70 %, par le diéthylstilbœstrol, œstrogène de synthèse. Les animaux reçurent deux injections par semaine de cet œstrogène et développèrent des carcinomes de la mamelle du 84^e au 112^e jour, donc beaucoup plus précocement qu'avec l'œstrone.

A noter, fait intéressant, que le facteur réceptivité transmis par hérédité jouait un rôle prépondérant dans l'apparition de l'adéno-carcinome mammaire de la souris, certaines lignées réfractaires ne donnant jamais de cancer sous l'action de la folliculine.

Dans une statistique de différents cancers apparus chez des souris provenant de quatre lignées différentes, LACASSAGNE rapporte que les adéno-carcinomes mammaires ont été observés seulement dans les lignées plus ou moins sujettes spontanément au cancer, mais en nombre plus grand, plus précocement, et chez les mâles comme chez les femelles.

Des sarcomes variés et divers épithéliomas ont été constatés dans des lignées où aucun cas de cancer spontané n'avait été trouvé depuis plusieurs années.

Plus récemment, MUWAY a obtenu chez des souris mâles castrées, un cancer mammaire par implantation d'ovaires.

— *Expériences sur les rats.*

Les rats ne sont que faiblement sujets au cancer spontané et le cancer expérimental est difficile à obtenir chez eux. Citons les expériences de GESCHICKTER : il expérimenta sur 85 rats albinos appartenant à une lignée, où sur 2.000 rats aucun n'a présenté de cancer mammaire depuis 1934. Les animaux ont été soumis à des traitements œstrogènes et 26 d'entre eux ont développé des adéno-carcinomes mammaires (chez les mâles comme chez les femelles castrés ou non), compliqués de métastases dans le poumon et les ganglions médiastinaux. Le temps qui s'écoula jusqu'à l'apparition de la tumeur était inversement proportionnel à la dose d'œstrone journallement injectée.

B. — INFLUENCE DE LA CASTRATION SUR L'APPARITION
ET SUR L'ÉVOLUTION DU CANCER MAMMAIRE
CHEZ LA SOURIS ET LA LAPINE

De nombreux auteurs ont étudié les modifications apportées par la castration dans l'évolution des néoplasies malignes de la mamelle. LOEB rapporte que si l'on fait la castration de souris femelle, provenant d'une race donnant beaucoup de cancers, à l'âge de trois ou quatre mois, le nombre des cancers approche de zéro. Si la castration est faite plus tôt, le cancer tombe à zéro. Lorsque la castration est faite à l'âge de six mois, le nombre des cancers diminue considérablement et ceux-ci apparaissent beaucoup plus tard. L'efficacité de la castration est encore diminuée à l'âge de huit mois; elle diminue au fur et à mesure que la castration est faite à un âge plus avancé et elle cesse de se manifester lorsque la castration est pratiquée entre dix et douze mois.

Ces faits tendent à prouver que les stimulants qui produisent le cancer de la mamelle manifestent leur action longtemps avant son apparition.

Des expériences faites par A. TAVARES et E. MORAIS sur l'éclosion et la croissance de tumeurs obtenues par badigeonnage au goudron des oreilles de lapines castrées, montrent également l'effet anticancérigène de la castration.

C. — INFLUENCE DE L'HORMONE MALE SUR LE CANCER MAMMAIRE

Il était logique, après les résultats des expériences précédentes, d'admettre qu'en contrebalçant l'influence de l'hormone femelle sur la mamelle par l'application de l'hormone mâle, on préviendrait l'apparition du cancer. Et c'est ce que confirmèrent les faits : sur 12 souris provenant d'une race prédisposée et ayant vécu plus de six mois, aucune n'a présenté de cancer mammaire sous l'influence d'injections de testostérone.

Il se produit sous cette influence une aplasie des mamelles consécutive à l'atrophie des ovaires qui elle-même est secondaire à l'inhibition de l'hypophyse (LACASSAGNE).

Les recherches de NATHANSON et ANDERVENT ont abouti aux mêmes conclusions. Ces auteurs rapportent que le propionate de testostérone exerce une action empêchante sur l'apparition du cancer mammaire, à la condition d'être administrée suffisamment tôt; mais ils prétendent que la testostérone ne semble pas avoir d'action sur la croissance tumorale. Elle préviendrait la cancérisation de la cellule mais resterait sans effet apparent sur les processus de prolifération.

Les différents auteurs en arrivent aux trois conclusions, d'ordre expérimental, suivantes :

1° La testostérone a très forte dose entraîne l'atrophie utérine et mammaire (LACASSAGNE).

2° La testostérone abaisse l'incidence constante du cancer de la mamelle dans diverses générations d'animaux, ou du cancer déclenché par les œstrogènes.

3° L'injection conjuguée de testostérone et d'œstrogènes provoque moins de tumeurs mammaires que l'injection d'œstrogènes seuls.

Le mode d'action de la testostérone est en réalité encore mal connu. Il est probablement double, d'une part bloquant l'hypophyse dans ses sécrétions somatotropes, exerçant d'autre part une action antagoniste, et peut-être neutralisante des œstrogènes.

Ainsi, au cours de ces différentes recherches expérimentales et cliniques, on avait établi trois points précis :

1° L'ovariectomie avait une action favorable sur l'évolution du cancer du sein.

2° Les injections d'hormones femelles aggravaient nettement ce cancer.

3° L'hormone mâle, au contraire, amenait une amélioration incontestable.

Mais les observations demeuraient trop peu nombreuses, le recul n'était pas assez suffisant; quant à la posologie et la technique des injections, elles n'avaient pas été précisées.

Certains faits cliniques venaient encore corroborer ces faits expérimentaux en rapport avec l'influence de l'ovaire sur l'évolution du cancer du sein chez la femme.

— Notamment l'évolution rapide du carcinome pendant la grossesse qui marque une phase d'hyperfolliculinémie.

— La relative fréquence du cancer mammaire à la ménopause, c'est-à-dire vers quarante-cinq ans, âge où l'on observe une modification ovarienne. Nul n'ignore en outre l'influence de l'âge sur la gravité de ce cancer, gravité effroyable chez la femme jeune, c'est-à-dire en pleine phase génitale et son évolution plus lente après la ménopause, et d'autant plus lente que la femme est plus âgée. A trente ans, un cancer du sein peut entraîner la mort en un an. A soixante-quinze ans, beaucoup la considèrent comme négligeable.

On a rapporté également les effets défavorables des grosses doses d'œstrogènes administrées de façon inconsidérée pour de soi-disant tumeurs bénignes du sein, qui avaient provoqué un épithélioma à marche ultra-rapide. SICARD cite le cas d'une femme âgée de quarante-quatre ans, qui recevait depuis deux ans, chaque mois, cinq injections de 5 mmgr. de benzo-gynœstryl pour une oligo-ménorrhée qui ne fut d'ailleurs qu'imparfaitement influencée par ce traitement, et la tumeur du sein apparut au bout d'un an environ. La malade l'ayant négligée, le médecin n'en connut pas l'existence et les injections furent continuées. Quand SICARD opéra cette femme, il eut l'impression d'un cancer hautement évolutif.

M. DARGENT et M. MAYER citent le cas suivant :

Une femme de trente-quatre ans, quadrigeste, reçoit dans un but de thérapeutique abortive 40 mmgr. par jour de distilbène « 5 » pendant un mois, au début d'une cinquième grossesse. Elle présentait depuis son premier accouchement, soit depuis six ans, une tumeur de volume stable dans le sein droit. Du troisième au huitième mois, aussitôt après le distilbène, la tumeur augmente de volume. Accouchement prématuré au huitième mois. Quinze jours après, opération d'HALSTED. Elle nous est alors envoyée pour radiothérapie locale et complémentaire. Six mois après, elle est en pleine évolution de lymphangite thoracique et

meurt quatre mois plus tard. (Ostéose diffuse et fracture spontanée du fémur.)

La gravité d'évolution peut être attribuée à beaucoup de facteurs : la hâte à pratiquer l'accouchement ou à faire l'exérèse du sein, l'existence d'une tumeur antérieure, la grossesse, peuvent être responsables. Malgré tout, la succession des injections de distilbène à fortes doses et cette carcinose aiguë sont à retenir.

Dans le même ordre d'idées, il est intéressant de signaler les résultats d'expérimentations pratiquées par ADAIR HERMANN et WOODARD, concernant l'influence de l'hormone femelle dans le cas de cancer évolué du sein.

Les auteurs ont expérimenté sur dix-sept malades dont treize avaient des cancers du sein primitivement inopérables et n'avaient eu aucune thérapeutique. Ces dix-sept sujets sont traités uniquement par un œstro-gène de synthèse, l'éthinyl-œstradiol, administré par la bouche. Les doses étaient de 0,15 à 0,17 mmgr. par jour.

Les âges de ces femmes se répartissaient entre quarante et soixante-dix-sept ans. Cinq d'entre elles avaient moins de soixante ans. Celle qui en avait quarante était la seule non ménopausée.

Il y eut une réponse favorable chez sept femmes, c'est-à-dire environ 40 %. Cinq avaient des lésions superficielles simples des parties molles, et deux qui avaient déjà des métastases pulmonaires. Les meilleurs résultats furent obtenus vers soixante ans. Mais alors que les résultats étaient relativement favorables chez les femmes âgées, il fut absolument déplorable chez les femmes encore jeunes et réglées régulièrement. Un rapide progrès du processus cancéreux fut noté chez la femme de quarante ans.

ETUDE CLINIQUE

I. — *Le cancer du sein opérable doit être réservé à la chirurgie, complétée par la castration et l'hormonothérapie mâle.*

Nous venons de voir, en effet, dans les expériences de LACASSAGNE, LOEB, NATHANSON-ANDERVANT, les résultats favorisant des œstrogènes et antagonistes des androgènes sur l'évolution du cancer du sein.

Mais, point capital, ces injections n'ont qu'une action prophylactique et la clinique rejoint en cela l'expérimentation : le cancer du sein simple, sans métastases, n'est que peu modifié par les androgènes, et en tout cas, les processus de cancérisation sont peu influencés par cette thérapeutique.

Il n'existe pas d'observations signalant la régression et la cicatrisation d'un cancer du sein opérable, par ce seul traitement et pratiquement, le traitement d'un cancer à ce stade sans métastases est uniquement l'exérèse chirurgicale. C'est un point qu'il convenait de souligner dès le début, de façon à délimiter les possibilités de cette thérapeutique.

II. — *La castration et l'hormonothérapie mâle auront pour but d'éviter les rechutes locales et à distance; et la grande indication de l'hormonothérapie est la métastase osseuse du cancer du sein.*

ULRICH, en 1939, cite le cas d'une femme âgée de quarante-deux ans, se plaignant de douleurs extrême-

ment vives dans le sein droit, constantes, entraînant l'insomnie, avec infiltration massive de l'organe; ganglions axillaires, rétraction du mamelon, peau d'orange à plusieurs endroits sur la surface de l'organe. La tumeur apparaissait immobile sur le plan sous-jacent du muscle grand pectoral, marque péremptoire d'inopérabilité. De plus, à gauche, il découvre, enfouies dans le parenchyme, ignorées de la malade, deux à trois autres tumeurs, dont la plus grande a le volume et la forme d'une amande sèche, au niveau du cadran supéro-externe. Pas de métastases cliniquement et radiologiquement décelables.

Donc :

- 1) un gros néoplasme malin du sein droit; inopérable;
- 2) un néoplasme très vraisemblablement malin, à gauche, et de parfaite opérabilité.

Thérapeutique palliative pour entraver et retarder l'évolution de ce double cancer mammaire : castration ovarienne plus imprégnation de testostérone.

Huit jours après l'intervention, les très grosses douleurs dans le sein droit inopérable s'étaient un peu atténuées, mais n'avaient nullement disparu.

Un traitement intense à haute dose d'acétate de testostérone, deux séries de cinq injections de 5 à 40 mmgr. intra-musculairss un jour sur deux, fut alors entrepris (à l'époque ces doses étaient en effet considérées comme très fortes).

Dès la troisième injection, la malade constata un soulagement très net et ses douleurs mammaires. Ces douleurs avaient complètement disparu après la première série de cinq injections, et trois semaines plus tard, une seconde double série fut instituée. Les douleurs cessèrent complètement, et de totalement inopérable qu'elle était, la tumeur devint mobile sur sa base

pectorale. Elle diminua légèrement, mais très visiblement de volume global. ULRICH put songer à l'opérer.

ULRICH concluait que l'acétate de testostérone trouvait une place très légitime dans le traitement des néoplasmes malins de la glande mammaire, soit à titre palliatif, si la tumeur est inopérable, soit à titre préventif dans le cas où une mammite chronique suspecte virerait vers la dégénérescence, soit à titre complémentaire de l'opération, en vue de combattre certaines séquelles, telles que l'œdème brachial, l'engourdissement des régions intéressées.

A la même époque, LOESER rapporte les observations de six femmes appartenant à une famille de cancer mammaire et ayant subi l'amputation du sein pour carcinome avancé. Il les traita par des implantations de propionate de testostérone ou de progestérone ou des deux à la fois. Au moment de l'implantation, des récidives avaient eu lieu chez trois d'entre elles, et chez deux il y eut une amélioration générale, mais le cancer continua son évolution. Chez les trois autres, il n'y eut ni récidives, ni métastases pendant les cinq années qui suivirent l'implantation. LOESER préconisa l'implantation, dans la plaie opératoire pour cancer du sein et sa répétition lorsque les signes de masculinisation ont disparu.

FELS rapporte l'amélioration remarquable d'une femme atteinte d'un cancer mammaire avancé, avec nodules cutanés et métastases osseuses : il a l'impression que l'amélioration est due au seul propionate de testostérone.

William P. ROGERS rapporte, dans une communication de janvier 1946, le cas d'un cancer du sein avec métastases osseuses, traité par castration chirurgicale avec administration concomitante de méthyl-testostérone. Il note l'arrêt de l'extension des métastases osseuses et leur recalcification partielle. Des cas similaires

avaient bien été rapportés après castration seule, mais l'effet obtenu avec l'adjonction de méthyl-testostérone était infiniment plus suggestif.

La transformation de la malade avait été telle, qu'elle put se lever, alors qu'elle était confinée au lit à cause de ses métastases douloureuses pelviennes et lombaires.

La malade avait reçu en huit mois 1.440 mmgr. de méthyl-testostérone. Elle mourut environ un an après le début du traitement, mais elle avait pu mener une vie quasi-normale pendant huit mois avant de ressentir les premiers handicaps de son affection.

Aux Etats-Unis, ADAIR et HERMANN se sont faits les champions de cette thérapeutique nouvelle et surtout de l'emploi des fortes doses de testostérone.

Dans une communication de juin 1946, ADAIR et HERMANN rapportent le cas de onze malades qui reçurent ce traitement.

Quatre d'entre elles répondirent favorablement à la thérapeutique.

La première de ces quatre malades présentait un cancer du sein droit inopérable, négligé depuis quatre ans, avec foyer cutané nodulaire de la partie supérieure de l'abdomen. Aucune métastase osseuse décelable cliniquement et radiologiquement.

Sous l'influence de fortes doses de testostérone (300 mmgr. de propionate de testostérone implantés sous la peau et 200 mmgr. en injections intra-musculaires trois fois par semaine pour une dose totale de 4.000 mmgr.), après un mois de traitement ADAIR et HERMANN ont noté un ramollissement de la masse tumorale et, en même temps, une régression nette des nodules cutanés abdominaux. Pas de métastases osseuses décelables cliniquement et radiologiquement à la fin du traitement.

Cette observation est intéressante car elle montre que l'hormone mâle peut avoir une légère action, bien que provisoire sur certaines métastases de tissus mous.

Les trois autres cas concernent des cancéreuses avec métastases osseuses, rachidiennes, pelviennes, costales et l'une d'elles humérale. Toutes ces malades étaient handicapées par des douleurs effroyables et devaient demeurer au lit.

Le traitement à forte dose de propionate de testostérone par implantation de pellets, complété par injections intra-musculaires avec des doses totales de 4.000 mmgr. environ, firent disparaître les douleurs complètement, en l'espace d'un à deux mois, avec chez l'une d'elles effet bienfaisant déjà sensible dès le cinquième jour du traitement. Chez les trois malades, les radiographies pratiquées avant et après traitement montrèrent une recalcification diffuse des lésions qui fut chez l'une totale.

Sur les onze malades traitées, ADAIR et HERMANN signalent :

1° Dans tous les cas, les effets masculinisants, modification de la voix, léger hirsutisme facial et production d'aménorrhée.

2° L'examen systématique des urines n'aurait pas montré d'effets sensibles sur la fonction rénale.

3° Dans tous les cas, ADAIR et HERMANN auraient remarqué que le calcium et le phosphore sanguin restaient dans les limites de la normale. Pourtant, ils ont noté, chez une des malades qui possédait une calcémie à 15,5 mmgr. pour cent et qui reçut 1.000 mmgr. de propionate de testostérone en cinq jours, une augmentation de calcium sérique avec nausées, vomissements, dépression psychique.

La cessation du traitement produisit une chute de calcium sérique et une disparition immédiate des phénomènes toxiques.

Ainsi, il semble que le traitement par la testostérone est contre-indiqué chez les malades avec métastases osseuses et possédant une hypercalcémie avant tout traitement.

Dans une autre communication parue en décembre 1946, les mêmes auteurs citent notamment le cas d'une femme, qui après avoir reçu 3.150 mmgr. de propionate de testostérone pendant deux mois, montra une nette régression de néoplasme mammaire, la disparition d'adénopathies sus-claviculaires, axillaires et cervicales. Mais par suite de troubles psychiques, on dut arrêter la thérapeutique pendant le temps où elle resta en maison de santé. Elle perdit du poids pendant cette période, et ultérieurement l'examen révéla une recrudescence des lésions sans récidives ganglionnaires. Un mois plus tard, 25 mmgr. de testostérone sont administrés deux fois par semaine. La lésion mammaire resta inchangée et aucune autre manifestation n'apparut. Cependant l'évolution se fit vers la cachexie et la malade mourut au bout de neuf mois après l'institution de la thérapeutique par androgènes.

Les auteurs citent ensuite un groupe de six malades atteintes de lésions mammaires uniquement cutanées, traitées par du propionate de testostérone administré par voie parentérale avec détermination mensuelle du calcium sérique, du chlorure, phosphore, phosphatase alcaline. Ils injectèrent des doses massives.

Trois malades traitées avec soit des doses de 200 mmgr. de propionate de testostérone trois fois par semaine avec un total de 3.200, soit 200 mmgr. deux fois par semaine pour un total de 3.200.

Trois autres malades furent traitées avec 200 mmgr. de testostérone par jour avec une dose totale de 7.000 mmgr.

Ils arrivèrent aux conclusions suivantes :

1° Les doses de propionate de testostérone qui influencent ordinairement les métastases osseuses, injectées aux trois premières malades, ne présentant que des néoplasies cutanées, se montrèrent inefficaces. Cependant, un cas sur les trois montra une régression temporaire avec ces doses.

2° Sur les trois malades suivantes, à qui des doses massives d'androgènes avaient été administrées, l'une d'elles montra une régression remarquable des lésions cutanées.

3° L'administration de larges doses d'androgènes n'avait modifié en rien apparemment la réponse éventuelle des lésions à la radiothérapie.

4° En dépit de ces doses massives, les règles étaient supprimées, seulement une courte période suivant l'arrêt du traitement.

5° La suppression des règles chez une des malades pendant sept mois, due à l'administration continue d'androgènes, n'influença pas les lésions cutanées.

6° Durant le temps de traitement, chez toutes les malades, sauf une, il y eut une augmentation du poids qui était reperdue ensuite à l'arrêt du traitement.

7° Chez toutes les malades apparut plus ou moins un léger hirsutisme facial, la raucité de la voix.

Ainsi, si nous voulons résumer l'opinion d'ADAIR, dont l'expérience porte sur deux cents cas de cancers du sein de la femme, traités par le propionate de testostérone, nous pouvons dire qu'il préconise l'emploi des fortes doses. Après de nombreux essais, il fixa ces doses à environ 100 à 200 mmgr. en injections intramusculaires trois fois par semaine pendant huit à dix semaines. La dose totale étant de 2.400 à 3.000 mmgr.

L'expérience lui montra que l'on ne pouvait attendre que rarement l'amélioration lorsque le cancer attei-

gnait des tissus mous comme le foie, les poumons, le cerveau, et lorsqu'il s'agissait de récidives cutanées locales. Parfois certaines améliorations frappantes furent obtenues cependant dans des cas de cancers ulcéreux du sein entourés de nodules cutanés avec tuméfaction des ganglions lymphatiques, du creux axillaire et de la nuque, et dans des cas de métastases pulmonaires. Mais il ne s'agit que d'amélioration temporaire.

Sous l'influence du traitement par la testostérone, c'est surtout une amélioration frappante de la plupart des métastases osseuses que l'on obtient.

Le plus souvent, on observe au moins temporairement une augmentation de poids, une sensation de bien-être, une disparition des douleurs osseuses, une réparation de la destruction osseuse provoquée par la métastase.

Dans les métastases osseuses, très étendues, le propionate de testostérone donne des résultats plus nets et plus durables, et d'une application plus pratique que les rayons X.

ADAIR souligne, cependant, qu'il ne prétend nullement que la testostérone représente un remède de cancer du sein.

En France, les travaux de SICARD apportèrent une impulsion toute nouvelle à la question.

En janvier 1946, il avait apporté une communication à l'Académie de Chirurgie qui fut alors écoutée avec un certain scepticisme, car dans sa solution, il avait affirmé qu'une femme souffrant de métastases rachidiennes d'un cancer du sein était immédiatement guérie de ses douleurs par la castration.

Ses conclusions étaient basées sur les observations de six femmes souffrant de façon intense d'une métastase rachidienne d'un cancer du sein opéré, déclinant progressivement vers la cachexie, réclamant une inter-

vention antalgique qui par la castration ovarienne qui par la castration ovarienne, avaient immédiatement été soulagées et restaient guéries de leurs douleurs après dix-huit mois, un an, dix mois, huit mois, six mois et quatre mois.

SICARD s'est ensuite attaché à rechercher si, après une amputation du sein, on devait systématiquement pratiquer une castration. Pour cela, il fallait se rendre compte si l'on rencontrait moins de cancers du sein chez des femmes châtrées jeunes et si chez elles l'évolution était plus lente. Il fallait savoir si, après amputation du sein, la castration diminuait le nombre des récidives et des métastases.

SICARD s'est astreint pendant quatre ans à cette recherche. Sur un total de cent quatre-vingt-douze cancers du sein qu'il a opérés ou fait opérer, il ne relève que six femmes antérieurement hystérectomisées dont quatre de plus de soixante ans. Ce qui est peu.

Cinquante-cinq malades ont été castrées soit par la chirurgie, soit par la radiothérapie. Sauf deux malades âgées de cinquante-huit à soixante et un ans, toutes étaient jeunes et réglées. La plus jeune avait vingt-cinq ans.

Deux malades sont mortes, l'une après trois ans, l'autre après deux ans de métastases pulmonaires.

Il s'agissait de femmes très jeunes (vingt-huit et trente-trois ans), et toutes deux avaient subi une amputation secondaire du sein cinq semaines et six mois après une exérèse limitée d'une tumeur dont l'examen histologique avait révélé la nature maligne.

Quatre autres présentent après quinze mois et vingt-deux mois, deux ans et deux ans et demi, des récidives sous la forme de nodules cutanées et d'adénopathies sus-claviculaires; mais aucune ne présente de métastases osseuses. Huit malades n'ont pu être retrouvées.

Les quarante et une autres sont sans récidi­vès, ni métastases appa­ren­tes. Six cas datent de plus de trois ans.

Si l'on veut bien se rap­pe­ler que la plu­part des statis­tiques don­nent après trois ans un pourcentage de vingt à cin­quante ma­la­des mor­tes ou atteintes de réci­di­ves, si l'on se re­por­te à la thèse ré­cente de GUÉNIN qui, sur trois cent qua­tre-vingt-sept cas, in­di­que seu­le­ment 38 % de sur­vie, on trouve dans ces chiffres qui vien­nent d'être cités, un en­cou­ra­ge­ment à pra­tiquer la castra­tion, ne se­rait-ce que pour éviter une gros­sesse dont on sait les effets cata­stro­phiques.

Dans les can­cers inopé­rables, SICARD pré­ci­se que la castra­tion sou­lage net­te­ment les dou­leurs.

C'est sur les mé­ta­stases que les effets de la castra­tion sont les plus nets, car ils peu­vent être jugés im­mé­dia­te­ment.

Sur les dou­leurs, l'ac­tion est im­mé­diate, par­fois dès le ré­veil, par­fois au bout de deux ou trois jours seu­le­ment, les dou­leurs s'at­té­nuent et l'on peut com­men­cer à di­mi­nuer la mé­di­ca­tion an­tal­gique, le som­meil de­vient meilleur et les mou­ve­ments plus fa­ciles. Telle ma­lade qui ne pou­vait s'as­seoir dans son lit se mo­bi­lise sans dou­leur. Telle au­tre pour la­quelle le bassin était un vé­ri­table sup­plice, le sup­por­te sans sou­ffrir.

Du point de vue gé­né­ral, les ré­sul­tats sont tout aussi bons. Presque toutes les ma­la­des étaient au mo­ment de l'in­ter­ven­tion dans un état ca­che­ctique, elles avaient maigri con­sidé­ra­ble­ment. Après la castra­tion, l'état gé­né­ral s'est tou­jours amé­li­oré rapide­ment, le poids a aug­men­té et la plu­part ont pu re­pren­dre une exis­tence nor­male.

Du point de vue neu­ro­logique, dans le can­cer mé­ta­sta­tique du rachis, SICARD a tou­jours vu une mo­di­fi­ca­tion des signes phy­siques : amé­li­o­ra­tion des troubles mo­teurs, dis­pa­ri­tion des troubles sphincté­riens.

Du point de vue radiologique, on assiste souvent à une étonnante recalcification de la métastase que l'on peut suivre de mois en mois.

Les images d'ostéolyses diminuent. Les corticales s'épaississent. Au niveau du rachis, la vertèbre, tout en continuant à s'affaïsser, se recalcifie; dans un cas de SICARD, des ponts osseux se sont même formés en avant, unissant la vertèbre malade aux vertèbres sus et sous-jacentes.

Ces modifications radiologiques ne sont malheureusement pas constantes. Dans un grand nombre de cas, les images radiographiques se fixent sans se modifier et, plusieurs mois après, restent identiques. La lésion paraît seulement immobilisée, pour un certain temps du moins.

Du point de vue biologique, on assiste habituellement à une chute progressive de la calcémie qui passe de 12 à 10 mmgr., à une augmentation de la phosphatase alcaline du sérum qui passe de 3 à 6 jusqu'à 15 mmgr. On ne note pas de modifications des protéines, du chlore et du phosphore du sang.

Toutes les métastases ne paraissent pas influencées de la même façon, et là, SICARD rejoint l'opinion des anglo-saxons, c'est certainement sur la métastase osseuse que la castration agit le mieux. Par contre, les métastases cutanées et viscérales, pulmonaires, hépatiques, cérébrales, paraissent peu influencées, sans que l'on en connaisse la raison.

L'arrêt de la production d'œstrogènes ne paraît que temporaire et incomplet à la suite d'une castration. La poursuite de cette sécrétion d'œstrogènes se continuerait après suppression des ovaires au niveau de la surrénale, de la thyroïde et de l'hypophyse.

Pour combattre ces œstrogènes, SICARD utilise la substance antagoniste, c'est-à-dire les androgènes.

Il suivit quatre malades atteintes de métastases osseuses et qui ont été traitées uniquement par la testostérone.

Les deux premiers cas ont été des échecs, alors que chez ces deux femmes une castration faite ultérieurement a guéri les douleurs.

Chez les deux autres malades, les résultats ont été bien meilleurs. L'une était une femme âgée de quarante-deux ans, qui présentait une métastase rachidienne et qui refusa catégoriquement la castration; l'autre âgée de quarante-ans, avait été antérieurement hystérectomisée; elle était atteinte d'une métastase pubo-ischiatique. Avec des doses de propionate de testostérone beaucoup plus élevées que la première fois, l'état général s'est progressivement amélioré et les douleurs se sont atténuées après trois ou quatre semaines.

Comme les auteurs américains, SICARD reconnaît que les doses faibles sont sans action, ce qui explique de nombreux échecs, et qu'il est nécessaire d'agir de façon massive.

Il a également observé, comme eux, l'arrêt de l'hémorragie menstruelle et l'apparition de caractères masculinisants (augmentation du système pileux, modification de la voix, hypertrophie du clitoris).

D'après SICARD, l'action des androgènes est moins rapide sur les douleurs des métastases osseuses que celle de la castration, et moins complète dans son ensemble. Aussi recommande-t-il l'association des deux méthodes.

La ligne de conduite provisoire, car l'avenir est susceptible de la modifier, est, pour SICARD, la suivante.

Actuellement, chez toute femme réglée, après l'amputation du sein dans un délai aussi court que possible, il impose de façon absolue la castration, qu'il préfère chirurgicale, mais qui peut être radiothérapique. Il complète par l'implantation de 10 pellets de

100 mmgr. de testostérone et il maintient constamment par des injections d'hormones mâles ou par des réimplantations de pellets la malade à la limite des caractères masculinisants.

Chez la femme, après la ménopause, il administre, seulement après l'amputation, des androgènes.

Quand l'extension locale de la tumeur ne permet pas l'exérèse du sein, plutôt que d'abandonner à son triste sort la femme, il y a tout à gagner à suivre les mêmes indications, suivant que la malade est ou non ménopausée.

La testostérone présente quelques inconvénients : outre son prix de revient élevé, à fortes doses elle détermine des symptômes de masculinisation. Mais ces inconvénients sont peu de choses au prix des résultats thérapeutiques obtenus dans la majeure partie des cas, notamment lorsqu'on réussit à faire disparaître les souffrances effroyables que peuvent endurer ces malades, sans parler de la reprise d'un appétit et d'un sommeil normal, d'une modification du psychisme, d'une reprise de poids et d'une amélioration dans l'évolution du cancer.

Ainsi, il semble qu'on puisse faire crédit à cette méthode, pour en généraliser l'emploi, systématiquement, après ablation du sein soit seule, soit associée à la castration chirurgicale.

DISCUSSION ET CRITIQUE DE LA METHODE

Cette méthode de traitement du cancer du sein par les androgènes a subi cependant de nombreuses critiques, et même certains auteurs auraient fait des constatations toutes différentes et auraient vu les androgènes accélérer les métastases osseuses.

SANTY et DARGENT ont assisté, dans huit cas, à des doses faibles de testostérone pour des tumeurs supposées bénignes du sein, au développement d'un cancer grave. Mais on doit admettre ici qu'il s'est agi de phénomènes de stimulation sur une tumeur maligne commençante non diagnostiquée, due précisément à la posologie défectueuse de l'hormone mâle contre laquelle se sont dressés récemment aussi bien les auteurs anglosaxons que les auteurs français.

HALDOW, en Angleterre, HERMANN, ADDER en Amérique, préfèrent donner après soixante ans des œstrogènes de synthèse, qu'ils considèrent cependant comme formellement contre-indiqués chez la femme jeune.

MOULONGUET et MALLET auraient vu en l'absence de tout autre traitement que celui des œstrogènes, chez des femmes âgées, des régressions de nodules cutanés et d'adénopathies. Ce qu'ils n'avaient pu obtenir par les androgènes à haute dose.

TAILHEFER affirme que l'hormonothérapie des récidives des métastases osseuses, ou des cas très évolués de cancer du sein ne lui a donné dans une série de soixante-dix malades que des résultats palliatifs, incons-

tants, et peu prolongés. Parfois, amélioration spectaculaire, en particulier pour les métastases osseuses, mais toujours ces améliorations restent passagères six mois, un an en moyenne.

ROUHIER met en garde les praticiens contre le retard apporté trop souvent au traitement chirurgical, par des essais plus ou moins prolongés de traitement hormonal, et ceci à des doses et dans des conditions telles qu'ils ne peuvent être qu'inefficaces.

Presque toujours, il y a eu, soit par la radiothérapie, soit par les hormones, un temps perdu qui va de quelques mois à plus d'une année, en sorte que quelques-uns d'entre ces cancers sont devenus inopérables ou, en tout cas, ne laissant plus à l'exérèse normale que des espérances réduites.

Toutes ces critiques montrent que l'interprétation des résultats obtenus demande toujours une grande prudence, et qu'il s'agit de n'appliquer ce traitement que dans des conditions rigoureusement déterminées et de n'en attendre rien de plus que ce qu'il peut donner.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

Mme L..., soixante-sept ans, infirmière. En 1931, apparition d'une petite masse de la dimension d'un haricot dans le sein gauche, cadran supéro-externe. Cette tumeur était à l'époque peu mobile. On fit alors le diagnostic de mammite chronique. Mais en 1945, la tumeur prit la dimension d'une amande et elle provoquait dans le sein des tiraillements et une douleur sourde à la pression; en même temps la malade souffrait au niveau de sa région lombaire. Elle est envoyée à Saint-Louis, pour consulter le Docteur FISCHGOLD : les radiographies pratiquées montrent un remaniement d'aspect pagétoïde de L₁ et du bassin que l'on rattache à des métastases osseuses. A cette époque, bon état général, pas d'amaigrissement, pas de métastases ganglionnaires perceptibles. Traitement par radiothérapie.

En février 1947, une ulcération bourgeonnante apparaît et s'installe très progressivement en six mois, entraînant quelques hémorragies.

Le 10 septembre 1947, au cours d'un examen, on note : l'ulcération saigne en permanence. Elle atteint la grosseur d'une pièce de cinq francs, légèrement bourgeonnante, siégeant dans le cadran supéro-externe.

Le sein semble rétracté dans cette région, mais reste assez mobile sur les plans profonds.

Toute la masse du sein est diminuée de volume, pas de ganglions perceptibles, bon état général malgré les hémorragies.

La malade est mise au traitement par rayons X à nouveau, et on la fait hospitaliser pour prévenir les hémorragies.

Le 8 décembre 1947, on poursuit toujours le traitement radiothérapique, et on décide l'inclusion de comprimés de testostérone (six comprimés de 10 mmgr.). Bon état général, poids 58 kg. 590. L'ulcération a fait place à une cicatrice de 4 sur 3 cm., recouverte de croûtes. Le pourtour n'est pas pigmenté. Pas de ganglions perceptibles.

Le 12 décembre 1947, la malade va bien, ne souffrant plus, on sent les cristaux sous la peau.

Le 2 janvier 1948, après une deuxième série de 2.600 r. (5.600 r. en tout), cicatrisation presque complète du néoplasme. Pas de troubles après inclusion de testostérone. Excellent état général. Poids inchangé.

Le 27 février 1948, on note une légère modification de la voix. Etat local excellent.

Le 17 mars 1948, poids 58 kg. 500. Petite ulcération sur la cicatrice.

Le 1^{er} octobre 1948, cicatrisation complète, peau souple non adhérente. Quelques petites croûtes sèches. Poids 60 kgs. Des radiographies nouvelles montrent un processus net de recalcification au niveau des lésions osseuses.

OBSERVATION N° 2

Mme L..., concierge, est admise le 26 août 1948, dans le service du Professeur Gilbert DREYFUS, pour asthénie très importante avec altération de l'état général.

Le début de la maladie remontait au mois de janvier 1945, date à laquelle la malade avait découvert fortuitement, en se levant, un noyau dur dans son sein droit.

Amputation le 22 janvier 1945.

Rien à signaler jusqu'au mois de janvier 1948, où elle consulte pour de l'emphysème et une altération progressive de l'état général, qui nécessite son hospitalisation en août 1948.

A son entrée, asthénie considérable. Amaigrissement de 8 kgs.
Toux, expectoration.

Douleurs vertébrales localisées ayant débuté brutalement.

En résumé :

1° Une douleur vertébrale apparue trois ans après une amputation du sein chez une femme de soixante-trois ans, évoquant une métastase osseuse.

2° L'emphysème qui a amené à consulter semble en réalité une pneumopathie banale.

On demande :

— Radiographie du rachis, où l'on note un aspect pagétoïde de D9.

— Une radiographie du crâne : normale.

— Une radiographie pulmonaire : I.T.N.

— Phosphatase acide : 1,2.

— Phosphatase alcaline : 7,5.

— Urée : 0,40.

— B. W. : négatif.

— Examens des crachats : pas de B. K.

— Formule sanguine :

globules rouges : 4.170.000;

leucocytes : 9.600.

— Culot urinaire : nombreux cristaux de phosphate; quelques cellules épithéliales.

Le 14 septembre 1948, on institue un traitement à l'acido-stérandryl à la dose de 200 mmgr. trois fois par semaine.

Diminution des douleurs dès le troisième jour avec disparition au dixième. Amélioration rapide de l'état général.

La malade qui était insomniaque à cause de ses douleurs réussit enfin à dormir.

Le 9 octobre 1948, persistance de l'effet bienfaisant du traitement, que l'on prolonge par l'implantation de 800 mmgr. de méthyltestostérone.

Les radiographies montrent une recalcification diffuse de la lésion osseuse dorsale.

OBSERVATION N° 3

Mme Le B..., âgée de cinquante ans, non ménopausée, est hospitalisée pour téléradiothérapie profonde, le 23 avril 1948.

Le 5 décembre 1947, au cours de sa toilette, la malade avait remarqué un noyau de la grosseur d'une mandarine parfaitement indolore dans le sein droit.

Hospitalisée, elle est déclarée inopérable. On constate alors des ganglions de la région axillaire droite. Au cours de son hospitalisation, la malade est prise brusquement de douleurs dans tout le côté gauche, particulièrement dans l'épaule gauche et irradiant dans le bras.

A l'examen, mouvements de l'épaule gauche, actifs et passifs extrêmement douloureux. Sensibilité conservée. A la palpation l'humérus paraît soufflé.

Interprétation des radiographies par le Docteur FISCHGOLD : soufflure de la troisième côte droite avec perte du liseré supérieur et clarté.

Double fracture de l'humérus, sous-capital et du col chirurgical.

Bassin : destruction du contour.

Articulation coxo-fémorale intacte.

Rachis : L₅ — face antérieure érodée avec une encoche. Eclatement de L₁.

Le 5 février 1948, on fait une implantation de testostérone : le pellet de 100 mmgr., à la suite de laquelle, nodules et ganglions diminuent.

Mais dix jours plus tard, la malade fait un ictère généralisé qui disparaît en trois semaines.

Les douleurs dans la région scapulo-humérale diminuent d'intensité. Les radiographies montrent une calcification en voie de constitution de l'hématome et de la fracture humérale.

En même temps, les contours du bassin redeviennent un peu plus précis, de même que les lésions lombaires.

Le 23 avril 1948, à la palpation, nodule du cadran supéro-externe du sein droit, adhérent, de la grosseur d'une noix, des ganglions axillaires et sus-claviculaires.

Raideur de l'articulation scapulo-humérale.

Les règles sont arrêtées depuis l'implantation de testostérone.

La malade a un bon état général et a grossi de 5 kgs.

OBSERVATION N° 4

Mme S..., âgée de quarante et un ans, non ménopausée, opérée en août 1943. Mammectomie droite avec curage de l'aisselle.

En septembre 1947, elle vient consulter et l'on trouve une image pleurétique de la base droite avec aspect condensant du sommet.

En décembre 1947, elle consulte de nouveau pour une douleur de l'hémithorax droit. A ce moment, la radiographie peut être considérée comme normale.

On pratique une série de séance de radiothérapie locale.

Le 8 mai 1948, les radiographies montrent une lyse de la portion antérieure de la première côte droite, avec une image pleurétique de la base.

La malade a cependant bon appétit. Bon état général. Règles normales — dernières règles du 30 avril au 7 mai.

On décide de faire de la radiothérapie sur la première côte, 2.500 r. par 260 r. deux fois par semaine, et de faire une castration radiothérapique.

2.500 r. sur le petit bassin dont 1.250 r. en avant et 1.250 r. en arrière à raison de 250 r. un jour sur deux.

La castration est complétée par des injections d'acétostérandryl.

Le 2 juin 1948, les dernières règles sont toujours du 30 avril, pas de règles depuis le début du traitement, aucun autre signe de castration.

Le 23 juin 1948, la malade a reçu sur la région costale 2.000 r. en un mois.

Le poids est de 62 kg. 500.

Le 14 octobre 1948, le poids est de 66 kgs. La malade n'a plus eu de règles, très peu de bouffées de chaleur, excellent état général.

Elle a eu de juin à août une dose totale de 2.600 mmgr. d'acétostérandryl, et en septembre 600 mmgr.

On note une légère modification de la voix.

Le 20 octobre 1948, on continue les séances de radiothérapie sur la région thoracique, deux fois par semaine, on constate :

- Un nettoyage total de l'image pleurétique droite.
- Une limitation et une condensation de la lésion de la première côte.

Le 7 novembre 1948, le poids est de 66 kg. 500, l'état général est excellent. La malade ne souffre plus.

COMMENTAIRES

Si nous voulons synthétiser les résultats des travaux de ces nombreux auteurs, nous pouvons dire que l'androgénothérapie dans le cancer du sein ou mieux dans les métastases osseuses de ce cancer, car c'est en réalité la véritable indication de cette thérapeutique, a les multiples actions suivantes :

1) Action sur les douleurs des métastases osseuses. Cette action est d'autant plus rapide et appréciable que les androgènes sont associés à la castration ovarienne (SICARD).

2) Action sur l'état général.

La reprise du poids, du sommeil, de l'appétit, la disparition de l'asthénie sont rapidement constatés (ADAIR, SICARD, HERMANN).

3) Modifications radiologiques. Dans certains cas, il y a peu de modifications des lésions osseuses. Dans d'autres cas, on observe le comblement des taches de décalcification osseuse, d'une façon qui peut être totale.

4) Action humorale.

Peu d'auteurs ont étudié l'action humorale de ce traitement.

ADAIR a noté les actions sur la calcémie, phosphorémie, les phosphatases alcalines.

Dans un certain nombre de cas, les stigmates humoraux subissent des modifications peu appréciables.

Dans d'autres cas, on observe une hypercalcémie importante avec signes toxiques. Notamment, quand il s'agit de malades atteintes de métastases osseuses, avec déjà une hypercalcémie avant l'institution du traitement.

D'où l'utilité de faire pratiquer des examens de calcémie systématique chez toutes les cancéreuses du sein implantées par la testostérone.

5) Action sur les autres métastases.

A part la régression de quelques nodules cutanés métastatiques signalée dans une des communications d'ADAIR, il semble que les métastases des tissus mous (poumons — foie — cerveau) sont très peu sensibles à l'hormonothérapie mâle.

6) Signalons également les inconvénients de masculinisation (modification de la voix — augmentation du clitoris, hirsutisme) et l'aménorrhée, accidents qui cessent d'ailleurs à l'arrêt du traitement.

D'autre part, tous les auteurs mettent bien en évidence la nécessité absolue d'une posologie forte utilisant l'injection de 100 à 200 mmgr., trois fois par semaine. « Il faut agir de façon massive et maintenir la femme à la limite des inconvénients de l'hormonothérapie mâle. » (SICARD.)

La nécessité d'un traitement prolongé est également soulignée par tous les auteurs; la durée de celui-ci est de huit à dix semaines, aboutissant à un total de : 2 gr. 60 à 4 gr. d'hormone pour cette première série. ADAIR conseille même une post-cure consistant en l'absorption par voie per-linguale de 60 mmgr. de méthyltestostérone, pendant les dix semaines suivantes. Dans ces derniers mois à cette thérapeutique astreignante des injections, de nombreux auteurs, et SICARD en particulier, ont substitué avec avantage l'implantation de comprimés de testostérone.

On place dans le tissu cellulaire sous-cutané d'une

fosse iliaque, 10 pellets de 100 mmgr. chacun de testostérone. L'action durable et continue de ces pellets réalise une imprégnation constante et massive de l'organisme. SICARD la renforce par des injections intramusculaires de 100 mmgr. de propionate de testostérone, trois fois par semaine pendant deux mois; cette cure d'entretien est renouvelée tous les trois mois et à cette date il est généralement indiqué de pratiquer une nouvelle implantation.

Ainsi, que ce soit en implantations ou en injections, tous les auteurs affirment maintenant la nécessité des grosses doses.

PATHOGENIE

Comment agit l'hormone mâle ?

Bien des obscurités subsistent à ce sujet, car nous ignorons tout de la cause de l'évolution de la cellule cancéreuse. Les examens biologiques montrent dans certains cas l'hypercalcémie. On peut se demander s'il ne s'agit pas d'une action chimique d'hypercalcification des lésions osseuses. Mais s'il s'agit d'une action humorale, on comprend mal que l'opothérapie œstrogène dans les métastases du néo de la prostate donne exactement le même résultat.

Il faut donc penser que la folliculine donne une poussée à la cancérisation du sein et favorise le cancer ainsi que le montre l'expérimentation chez l'animal.

L'hormonothérapie mâle adjointe à la castration va empêcher la production de folliculine dans l'organisme. Nous savons, en effet, que la folliculine et les carbures cancérigènes présentent des analogies de structures chimiques. Il est possible, comme l'a montré LACASSAGNE chez l'animal, que l'hormone folliculaire à hautes doses provoque l'apparition du cancer de la mamelle.

Toute thérapeutique qui empêchera l'action de la folliculine sur l'organisme pourra donc empêcher la production d'un cancer du sein.

Faut-il conclure que le cancer du sein est d'origine hormonale ? Il est impossible actuellement, dans l'état de nos connaissances, de répondre à cette question. Nous connaissons la pathologie générale de bien des

affections qui sont sensibles aux poussées de folliculine dans l'organisme, sans qu'on puisse attribuer à la folliculine la pathogénie de ces maladies.

Tant que nous ne saurons pas quel est le principe étiologique du cancer, nous ne pourrions conclure.

Donc et déjà, la thérapeutique du cancer du sein inopérable, par les hormones sexuelles mâles, apparaît comme une acquisition de la plus haute importance, tant au point de vue pratique que pathogénique.

C'est, avec le cancer de la prostate, les deux seuls cancers de l'organisme où une thérapeutique médicale définie paraît avoir une efficacité contrôlée cliniquement et expérimentalement.

CONCLUSIONS

I. — Avec le cancer de la prostate, le cancer du sein est le deuxième cancer de l'organisme, sensible à une thérapeutique hormonale.

Ce fait, capital au point de vue pratique et pathogénique, résulte de nombreuses constatations cliniques, expérimentales et thérapeutiques.

II. — Mais il s'agit de savoir limiter le domaine de cette action.

Le cancer du sein, à son début, sans métastases, est justiciable, encore aujourd'hui, de la thérapeutique chirurgicale avant tout.

Et il convient de bien insister sur ce point. La médication hormonale ne doit donc jamais être prescrite comme unique thérapeutique devant une lésion dont on suspecte la malignité; en effet, elle a pu, dans certains cas où elle avait été à tort appliquée seule, accélérer l'évolution de la tumeur; et ce processus de dégénérescence serait stimulé surtout par l'emploi des doses faibles (SANTHY, MOULONGUET). En tout état de cause, elle risque de faire perdre un temps précieux avant l'opération.

Le traitement chirurgical demeure le seul mode de conduite devant un cancer opérable du sein; il doit être imposé avec ou sans irradiations pré-opératoires, et la castration ovarienne radiothérapique ou chirurgicale doit le compléter pour supprimer les sources de folliculine.

III. — L'hormonothérapie mâle à fortes doses (de l'ordre de 2.600 à 4.000 mmgr.) a une action émpéchante sur les rechutes locales et les métastases, ainsi qu'il résulte des faits expérimentaux de LACASSAGNE, de NATHANSON et ANDERVANT, et les faits cliniques d'ADAIR, HERMANN, de LOESER, de WOODARD et de SICARD.

IV. — La thérapeutique présente une électivité d'action sur les métastases osseuses. Les constatations les plus démonstratives à cet égard sont celles d'HERMANN, ADAIR et WOODARD, de MASSE, de SICARD.

Sous l'influence des hautes doses de testostérone, on constate une disparition progressive, lente (quinze à vingt jours), mais très nette et durable des douleurs. On sait avec quelle intensité la vie des malades présentant des métastases osseuses est rendue effroyable par ces souffrances.

On obtient également une amélioration de l'état générale, un sommeil normal et, très rapidement, la possibilité de la cessation des injections de morphine, lorsque celles-ci ont été commencées.

Sur les clichés radiologiques, on constate en quelques semaines un remaniement osseux avec diminution des géodes et de l'aspect pommelé, reconstitution de la travée osseuse, régularisation des lignes périostées, une recalcification diffuse.

Même dans les cas où des améliorations radiologiques n'ont pas été obtenues, l'amélioration fonctionnelle est toujours nette. Ce traitement hormonal constitue donc une thérapeutique actuellement indispensable à tout cancer du sein inopérable et métastasé.

V. — L'action sur les métastases aux autres organes, tels que le foie et les poumons, reste malheureusement aléatoire. Dans de rares observations, les nodules d'infiltration dermique ont régressé (ADAIR).

Il semble même que la thérapeutique agit moins bien ou n'agit pas, quand il existe des associations viscérales.

A noter également que la radiothérapie post-opératoire locale, la castration chirurgicale ou par radiation, n'influent pas sur les résultats obtenus. Dans trois des cas d'HERMANN, les malades avaient subi sans résultat un traitement radiothérapique, cependant l'hormonothérapie mâle a agi.

VI. — SICARD a mis en évidence la différence d'action de l'hormonothérapie avec la castration chirurgicale (vingt-huit malades traitées avec seulement quatre récédives).

En effet, avec la castration, les résultats sont les suivants :

- a) action fonctionnelle rapide (disparition des douleurs dès le lendemain de l'intervention) et durable (dix-huit mois à deux ans) ;
- b) action importante sur l'état général ;
- c) absence de modifications radiologiques. Les lésions ne s'améliorent pas par la castration ; c'est donc dans le remaniement osseux que réside la différence d'action essentielle en faveur de l'hormonothérapie.

D'où l'utilité de combiner les deux méthodes, après l'intervention d'HALSTED, tout au moins chez les femmes au-dessous de cinquante ans non ménopausées, dans le but de diminuer la fréquence ou retarder l'apparition des métastases, paraît logique.

VII. — En effet, la castration supprime la principale source de substances œstrogènes, mais l'on sait que l'ovaire n'est pas le seul lieu de production. L'hormonothérapie mâle, agissant par antagonisme ou par neutralisation, bloquerait les sécrétions restantes provenant d'autres glandes, surrénales en particulier.

Malheureusement, le mécanisme intime de cette action hormonale et son influence sur le cancer du sein reste encore bien mystérieux. Quoi qu'il en soit, on se trouve en présence d'une thérapeutique nouvelle, de posologie et pratique faciles, séduisantes, par les principes mêmes qui ont présidé à son emploi, mais dont il s'agit de bien connaître les limites et les possibilités.

Elle peut rendre de grands services, associée au traitement habituel du cancer du sein, notamment dans les métastases osseuses qui restent sa grande indication.

Vu, le Doyen :

BINET

Vu, le Président de Thèse :

LIAN

Vu et Permis d'Imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris :

SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

- ABBEAUX-FERNET (M.). — Les hormones dans la thérapeutique des K. (*Journal des Praticiens*, 10 juillet 1947, 28, 322-324.)
- Les hormones en thérapeutique (2^e édition, Paris, Legrand éd., 1948, 166).
- BICHIEL (G.). — Le rôle des hormones dans la genèse et le traitement du K. (*Concours Médical*, 27 mars 1948, 602-605.)
- BOURG (R.). — Hyperplasie glandulo-kystique, métaplasie pavimenteuse et carcinome utérin. Leur origine due aux œstrogènes ou à l'activité sécrétoire de l'interstitielle ovarienne. (*Soc. d'Endocr.*, 27 mars 1947.)
- CAMERON (A.-T.). — Relation des œstrogènes et des androgènes avec le K. Leur progrès récent en endocrinologie. (Philadelphie, 1947, 307-308.)
- HERMANN (J.-B.), ADAIR (F.-E.) et WOODMANN (H.-I.). — L'emploi du propionate de testostérone dans le traitement des cancers avancés du sein. (*Surgery*, vol. 22, n° 1, juillet 1947, 101-119.)
- LAROCHE (G.). — Mortopathies in maladies on glandes endocrines. (*Nouveau Traité de Médecine*, Masson, Paris, 1948, 766.)
- LOEPER (J.). — Les sécrétions internes du cancer du sein. (*Thèse*, Paris, 1943.)

- LOEPER (M. et J.). — Les sécrétions internes du cancer du sein. (*Presse Médicale*, 22 janvier 1944, n° 2, 17-18, Paris, 100.000, case 52.)
- MASSE (L.). — Traitement hormonal des métostérones osseuses du cancer du sein. (*Soc. Chim.*, Bordeaux, 15 avril 1948.)
- LACASSAGNE. — Pathogénie hormonale de l'adéno-carcinome du sein. (*A. M. J. Cancer*, juin 1936.)
- LOEB, SENTZZEFF et MOSKOP. — Effet des injections d'œstrogènes sur l'incidence du cancer du sein. (*A. M. J. Cancer*, juin 1936.)
- NATHANSON et ANDERVANT. — Effet du propionate de testostérone sur le développement du cancer mammaire chez la souris femelle. (*Proc. Soc. Expr. Biol. and Med.*, mars 1939.)
- Cancérologie — Joseph LERICHE, 1948.

*
**

- BONNE (C.). — Castration and œstrogens in therapy. (*Medisbma and Blod Py.*, 114-113, Batavia, january 1947.)
- HERMANN (J.-B.) and ADAIR, CLIN (J.). — Effect of testosterone propionate (androgen) on carcinoma of female breast with soft tissue metastases. (*Endocrinologie*, 6 : 769-775, dec. 1946.)
- ADAIR. — Use of male sex hormone (testosterone, androgen) in women with breast cancer. (*Surg. Gynec. et Obst.*, 84, 719-722, april (n° 4 A) 1947.)
- MAC CLURE (R.-D.) and SZILAGYL. — Diagnostic and therapeutic summary of female breast. (*J. Michigan M. Soc.*, 46 : 559-662, may 1947.)
- BOFER (W.-P.). — Methyl testosterone and surgical castration in treatment. (*J. Clin. Endocrinol.*, 6, 88-98, janvier 1946.)

- Testosterone, propionate in prophylaxis of postoperative recidivence. (*Dia Medica*, 17, 1503-1506, dec. 17, 145, El dia medico-cordoba, Buenos-Ayres.)
- ADAIR and HERMANN. — Use of testosterone in treatment of advanced carcinoma. (*Ann. Surgery U. S. A.*, n° 123, 1023-1035, june 1946.)
- ABEL (S.). — Androgenic therapy in malignant disease of female geni pulmonary. (*Am. J. Obst. and Gynecol.*, 49, 327-342, march 1945.)
- SICARD (A.). — (*Le Progrès Médical*, n° 13, p. 347.)
— (*Presse Médicale*, n° 12, 28 février 1948, p. 149.)
- TAILNEFER. — La castration, l'hormonothérapie dans le traitement du cancer du sein. (*Mém. Académie de Chirurgie*, tome 74, n° 17.)
- ROUHIER. — Sur le traitement des cancers du sein (in : référence).
- HERMANN (J.-B.), ADAIR (F.-E.) and WOODARD (H.-Q.). — Effect of œstrogenic hormone on advanced carcinoma of the female breast. (*Arch. Surgery*, 1947, 64, p. 1, 9.)
- FARROW (J.-H.) and WOODARD (H.-Q.). — The influence of androgenic and œstrogenic substances and the calcium in case of skeletal metastases from mammary cancer. (*J. Amer. Med. Assoc.*, 1942, 118, p. 339-343.)
- FARROW (J.-H.). — The effect of sex hormones on skeletal metastases from breast cancer. (*Surgery*, 1944, 16, p. 141-151.)
- LOESSER (A.-A.). — Male hormone in the treatment of cancer of the breast. (*Acta Union Inter. contra Cancer*, 1939 U., p. 375.)
- ULRICH (P.). — Testostérone et son rôle possible dans le traitement de certains cancers du sein. (*Acta Union contre Cancer*, 1939, 4, p. 377, 393, 035.)
- BERNARD (A.). — Le traitement hormonal du cancer du sein. (*J. Sciences Méd. Lille*, 1946, 64, p. 248-250.)

ESCHER (G.-C.), MELLORS (R.-S.), ADAIR (F.-E.) and FARROW (J.-H.). — A study of 50 cases of advanced mamary cancer treated with sex hormones. (*IV Int. Cancer Res. Congress St-Louis*, 1947, p. 10.)

SICARD (A.). — Premiers résultats du traitement hormonal du cancer du sein. (*Acad. Chirurgie*, 12 mai 1948.)

